

晶状体膜蛋白单基因突变致先天性白内障的研究进展

蒲慧珏¹, 裴 瑞²

引用:蒲慧珏,裴瑞. 晶状体膜蛋白单基因突变致先天性白内障的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(10):1747-1752.

基金项目:陕西省卫生健康高层次人才培养计划团队项目
作者单位:¹(712046) 中国陕西省咸阳市, 陕西中医药大学;
²(712099) 中国陕西省咸阳市第一人民医院眼科
作者简介:蒲慧珏,女,在读硕士研究生,研究方向:晶状体发育异常的机制研究。
通讯作者:裴瑞,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:屈光不正、白内障。widespr_cn@163.com
收稿日期:2026-04-14 修回日期:2026-08-07

摘要
先天性白内障(CC)是婴幼儿视力障碍的重要原因之一,约30%的病例与单基因突变有关,是儿童防盲治盲的核心病种之一。晶状体透明性的维持与膜蛋白介导的细胞间通讯、水分转运及纤维细胞规则排列密切相关。文章围绕与晶状体膜功能相关的缝隙连接蛋白基因(*GJA8*、*GJA3*),主要固有膜蛋白基因(*MIP/AQP0*)及晶状体膜固有蛋白2基因(*LIM2*),对相关单基因突变的遗传方式、临床表型及致病机制进行综述。现有研究表明,*GJA8*和*GJA3*突变主要通过影响缝隙连接通道功能、蛋白定位及半通道开放状态,破坏晶状体细胞稳态;*MIP/AQP0*突变可影响水分转运和细胞间黏附,导致纤维细胞排列异常;*LIM2*突变除经典的常染色体隐性遗传外,显性突变亦可通过异常二硫键形成影响膜蛋白复合体组装,从而导致晶状体混浊。系统梳理上述基因的突变特点和作用机制,有助于理解膜蛋白异常参与先天性白内障发生发展的过程,并为分子诊断、遗传咨询及后续干预研究提供参考。
关键词:膜蛋白;单基因突变;先天性白内障;晶状体
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.10.11

Research progress in congenital cataracts caused by single-gene mutations in lens membrane proteins

Pu Huijue¹, Pei Rui²

Foundation item: Shaanxi Provincial Health High-level Talent Cultivation Program
¹Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712099, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Pei Rui. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712099, Shaanxi Province, China. widespr_cn@163.com
Received:2026-04-14 Accepted:2026-08-07

Abstract

• Congenital cataract (CC) is one of the important causes of visual impairment in infants and young children. Approximately 30% of cases are associated with monogenic mutations. It is one of the core diseases in pediatric blindness prevention and treatment. The maintenance of lens transparency is closely related to membrane protein-mediated intercellular communication, water transport, and the orderly arrangement of fiber cells. This review focuses on the gap junction protein genes (*GJA8* and *GJA3*), related to lens membrane function, the major intrinsic protein gene (*MIP/AQP0*), and the lens intrinsic membrane protein 2 gene (*LIM2*), and summarizes the inheritance patterns, clinical phenotypes, and pathogenic mechanisms of related monogenic mutations. Current evidence indicates that *GJA8* and *GJA3* mutations mainly disrupt lens cell homeostasis by affecting gap junction channel function, protein localization, and hemichannel opening; *MIP/AQP0* mutations may impair water transport and intercellular adhesion, leading to abnormal fiber cell arrangement; in addition to the classic autosomal recessive inheritance pattern, dominant *LIM2* mutations may affect membrane protein complex assembly through aberrant disulfide bond formation, thereby causing lens opacification. A systematic review of the mutational characteristics and mechanisms of these genes may help clarify the role of membrane protein abnormalities in the development and progression of CC and provide a reference for molecular diagnosis, genetic counseling, and subsequent intervention research.
• **KEYWORDS:** membrane protein; single-gene mutation; congenital cataract; lens

Citation: Pu HJ, Pei R. Research progress in congenital cataracts caused by single-gene mutations in lens membrane proteins. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2026,26(10):1747-1752.

0 引言

先天性白内障(congenital cataract, CC)是导致婴幼儿盲和低视力的重要遗传性眼病之一^[1]。该病以晶状体混浊和视力下降为核心特征,可作为独立眼病存在,也可作为全身多系统遗传综合征的伴发表现,因发病始于婴幼儿视觉发育关键阶段,若错失早期诊疗时机,易继发形觉剥夺性弱视,造成不可逆的终身视功能损害^[2-3]。先天性白内障的发病机制尚未完全明确,但遗传因素在其发生中具有重要作用。全球先天性白内障患病率约为0.06%-0.1%,其中近30%的患者与单基因突变有关。在非近亲婚配人群中,遗传性非综合征性白内障病例表现为常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD)、常染色体隐性遗传

(autosomal recessive, AR)和X连锁隐性遗传,其中AD比AR先天性白内障更常见^[4]。迄今已有超过50个基因被证实与CC的发病相关,这些基因主要编码晶状体蛋白、缝隙连接蛋白及细胞骨架蛋白^[5]。

晶状体由前囊下单层上皮细胞和赤道部上皮分化形成的纤维细胞共同构成。上皮细胞代谢活跃,在分化为纤维细胞的过程中会大量合成膜脂质与膜蛋白;成熟纤维细胞则逐步降解细胞核与细胞器,代谢水平显著下调,以此维持晶状体高度透明的生理状态。这一生理特征使晶状体透明性的维持与膜蛋白介导的物质转运和细胞通讯密切相关,也使膜蛋白基因突变成为晶状体混浊的重要原因之一。膜蛋白参与细胞信号传导、离子交换及溶质跨膜转运,对维持晶状体微循环稳态至关重要。其中,缝隙连接蛋白在相邻细胞间形成通道网络,介导离子和小分子代谢物跨细胞交换,维持晶状体渗透压与代谢平衡;水通道蛋白调控水分子跨膜转运,维持纤维细胞的紧密排列;晶状体膜固有蛋白参与细胞膜结构稳定和物质交换,有助于维持无血管晶状体的代谢平衡。三类蛋白在纤维细胞膜上的空间分布关系见图1。因此,膜蛋白编码基因发生致病性突变时,可直接打破晶状体内环境稳态,诱发蛋白异常聚集、纤维排列紊乱,最终导致不同类型的晶状体混浊。同时不同膜蛋白基因的突变位点与临床白内障表型存在明显的关联性,为临床病因诊断提供了重要依据,与既往聚焦晶状体蛋白或全基因组层面的综述不同,本文聚焦于晶状体膜蛋白编码基因,从通道功能、蛋白定位及细胞间通讯三个维度,系统梳理相关单基因突变的致病机制。

1 缝隙连接蛋白基因突变与发病机制

晶状体作为无血管组织,其内环境稳态的维持高度依赖于缝隙连接蛋白(Connexin, Cx)介导的细胞间通讯。脊椎动物晶状体主要表达三种缝隙连接蛋白:Cx43、Cx46和Cx50,分别由GJA1、GJA3和GJA8基因编码。Cx单体具有高度保守的拓扑结构,包含N端(NT)、四个跨膜结构域(TM1-TM4)、两个胞外环(E1、E2)、一个胞内环(CL)

及C端(CT)^[6]。6个Cx亚基组装形成半通道(连接器),相邻细胞的两个半通道以头对头方式对接形成完整的缝隙连接通道,二者均允许分子量小于1.5 kDa的小分子渗透,但生理功能存在差异,缝隙连接通道介导相邻细胞质间的直接通讯,而半通道则负责细胞内外物质转运^[7]。

GJA1突变主要导致眼齿指发育不良综合征(oculodentodigital dysplasia, ODDD),较少表现为孤立性白内障,因此晶状体病理机制研究主要集中于GJA3和GJA8^[8]。Cx46与Cx50是人类晶状体纤维细胞中丰度最高的缝隙连接蛋白亚型,其编码的基因突变是常染色体显性先天性白内障(autosomal dominant congenital cataract, ADCC)最常见的病因,约占致病突变的16%^[9],是目前临床基因诊断中最常检测的靶点基因。缝隙连接蛋白突变的共性致病机制为通道功能异常、蛋白亚细胞定位错误及半通道毒性激活,不同基因的特异性机制则体现在突变位点的分布与临床表型的关联差异上,此类突变通常导致半通道或缝隙连接通道功能受损、蛋白表达下调或亚细胞定位异常,进而破坏晶状体微循环与离子稳态,最终诱发蛋白质异常聚集及晶状体混浊^[10]。

1.1 GJA8突变致通道结构破坏与定位异常机制 GJA8编码的Cx50作为晶状体上皮细胞与初级纤维细胞的特异性表达蛋白,对维持晶状体正常生长发育与透明度至关重要。在常染色体显性遗传先天性白内障已报道病例中,GJA8突变报道较多,且部分突变可导致较重的临床表型。自1998年Shiels等^[11]首次报道c.263C>T(p.P88S)突变,并将其确立为人类首例常染色体先天性白内障的遗传缺陷以来,随着高通量测序技术在眼科遗传病诊断中的普及,全球范围内已发现数十种GJA8突变位点,突变位点分布于编码区多个功能结构域,不同位点与白内障表型之间显示出一定相关性,为先天性白内障的分子分型诊断提供了关键靶点。

GJA8突变致病的分子机制呈现高度的复杂性与多效性,主要通过以下途径介导先天性白内障的发生:(1)突

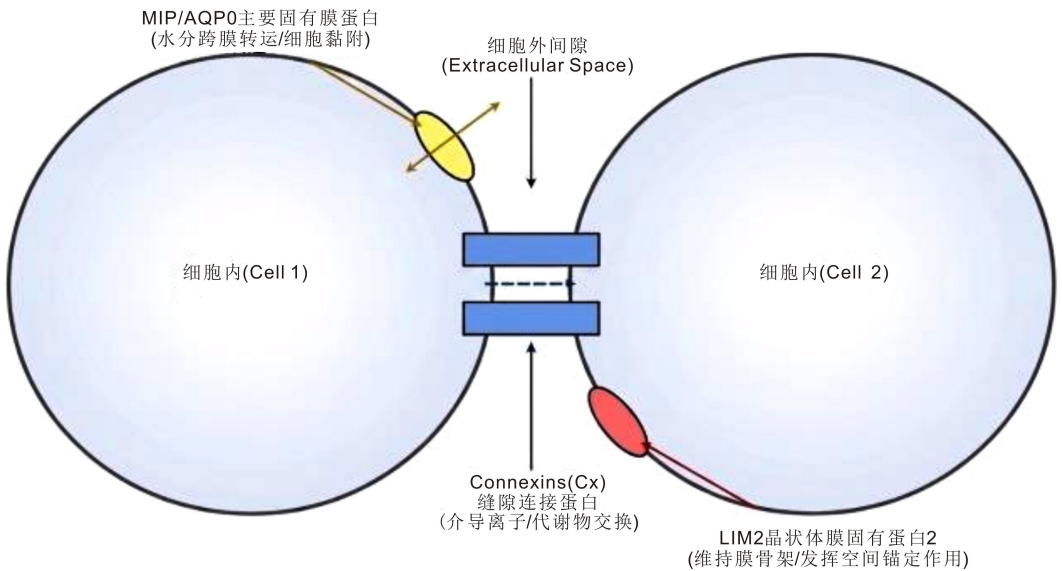


图1 晶状体膜蛋白(Cx, MIP/AQP0, LIM2)在晶状体纤维细胞中的空间分布 Cx贯穿相邻细胞膜形成通讯通道,其中Cx50主要表达于晶状体上皮细胞与初级纤维细胞,Cx46在纤维细胞分化过程中表达上调;MIP/AQP0与LIM2分别分布于纤维细胞膜相关区域,参与水分转运、细胞黏附及膜结构稳定。

变可直接破坏通道复合物的结构与通透性。例如,位于第二跨膜结构域(M2)的c.263C>A(p.P88Q)突变会改变半通道的空间构象,引发极具特征性的伴微角膜“水母样”白内障^[12];同样,位于高度保守区的c.205G>A(p.A69T)突变可显著抑制Cx50的半通道活性,降低细胞对氧化应激的耐受能力并抑制细胞生长^[13]。(2)突变蛋白异常的亚细胞定位及降解是引发混浊的另一重要途径。Ye等^[14]发现了位于缝隙连接蛋白的N端/TM1上的突变c.64G>A(p.G22S)会导致Cx50在细胞内形成点状聚集,阻碍正常的膜定位与缝隙连接斑块形成,临床多表现为粉状白内障。此外,C端(CT)结构域作为缝隙连接蛋白磷酸化调控的核心区域,其突变(如c.773C>T/p.S258F)会过度激活自噬途径,加速突变蛋白的降解,显著降低细胞膜上的Cx50表达^[15-16]。

除通道结构损伤与蛋白定位异常外,GJA8突变还可在细胞行为与蛋白稳态层面进一步加剧晶状体损伤。体外细胞实验证明,c.263C>T(p.P88L)突变体可显著抑制细胞正常迁移^[17],而c.137G>T(p.G46V)则会诱导晶状体细胞发生程序性死亡^[18]。此外,细胞质内异常沉积的突变Cx50蛋白可作为成核颗粒,触发晶状体晶体蛋白、细胞骨架蛋白等正常结构蛋白的连锁聚集与变性,破坏晶状体的超微结构,最终形成不可逆的混浊^[19]。GJA8的功能并非局限于晶状体成熟阶段,其特定突变(如p.G46E、p.D51N)已被证实可致无眼症-小眼症-白内障综合征,这表明该基因的正常表达是维持眼球早期发育的关键^[20]。GJA8突变的致病特征充分体现了Cx50在晶状体发育中的多重作用:该基因异常不仅直接阻断晶状体细胞间的代谢通讯网络,还会干扰细胞周期调控,引发级联性损伤,进而影响眼球前段结构的整体发育。总体来看,GJA8突变不仅影响缝隙连接通道功能,还可能干扰晶状体细胞增殖、迁移和蛋白稳态,这可能是其临床表型差异较大的原因之一。

1.2 GJA3突变致组装受滞与半通道毒性机制 GJA3编码Cx46蛋白,其在晶状体上皮向纤维细胞分化过程中显著上调,不仅参与构建晶状体细胞间的缝隙连接通讯网络,还在细胞生长、增殖、分化及凋亡等多项细胞生物学调控过程中发挥重要作用^[21]。GJA3突变主要引发AD的核性及带状粉状白内障。多数突变呈显性致病,极少数AR家系也有报道,如导致严重表型的移码突变c.950dup(p.H318Pfs*8)^[22]以及双眼不对称白内障(单眼核性与对侧皮质性混浊)的错义突变c.563A>G(p.A188S)^[23]。

GJA3的致病突变主要集中于蛋白的跨膜区(TM1-TM4)及胞外环(E1/E2),可通过功能缺失和异常半通道开放所致毒性损伤诱发晶状体混浊。在功能丧失层面,突变主要阻碍Cx46蛋白的正常组装与亚细胞转运,导致缝隙连接斑块形成失败。如定位于第一胞外环的突变c.176C>T(p.P59L)^[24]会阻碍Cx46单体组装为连接子六聚体,使突变蛋白靶向膜定位失败并在胞内加速降解。此外,这类折叠异常的突变蛋白在内质网中的大量滞留,还易诱发未折叠蛋白反应等细胞器应激损伤,从而多维度加剧细胞稳态的崩溃,引发粉状白内障。体外染料示踪实验显示c.130G>A(p.V44M)突变细胞染料扩散距离较

低^[25],这表明缝隙连接细胞间通讯活动异常,导致缝隙连接斑块的形成异常减少和缝隙连接通道功能受损。在毒性功能获得层面,GJA3突变可导致半通道异常持续开放,引发细胞内离子稳态失衡与代谢耗竭,是造成晶状体纤维细胞不可逆损伤的重要机制。c.671A>G(p.H224R)突变是该机制的典型代表,该突变定位于Cx46的胞内区,可破坏半通道的门控机制,使半通道在非生理状态下异常开放,导致细胞内K⁺、Ca²⁺等关键离子大量渗漏,引发膜电位崩溃;同时,异常开放的半通道还会加速细胞内ATP的耗竭,激活胞内蛋白酶级联反应,诱导晶状体纤维细胞发生不可逆损伤甚至细胞死亡,最终形成先天性核周白内障^[26]。综上,GJA3突变致晶状体混浊存在双重致病机制:(1)突变蛋白滞留内质网引发组装障碍,功能丧失;(2)异常开放的半通道扰乱离子稳态,产生毒性获得效应。两种机制共同破坏晶状体渗透压平衡与纤维细胞正常结构,诱发蛋白异常聚集并最终形成晶状体混浊,也提示后续靶向抑制半通道异常开放、改善蛋白折叠和膜定位,可能成为今后机制研究和干预探索的方向。

2 主要固有膜蛋白单基因突变与发病机制

主要固有膜蛋白(major intrinsic proteins, MIP),又称为水通道蛋白0(aquaporin 0, AQP0),占晶状体纤维细胞膜蛋白总量的50%以上,其不仅是关键的膜通道介导水分子跨膜运输^[27],更作为黏附分子驱动纤维细胞的紧密排列,大幅缩减细胞外缝隙以消除光散射^[28]。MIP突变多导致常染色体显性遗传的先天性白内障。

2.1 水分子转运与流体动力学障碍机制 定位于第一跨膜区(H1)的错义突变c.85G>A(p.G29R)会导致局部疏水性降低,严重破坏AQP0的 α 螺旋及三级结构稳定性^[29-30]。定位于胞外环A(Loop A)的点突变c.97C>T(p.R33C)则主要引起晶状体水分平衡破坏,导致严重的前极部或全白内障。定位于第二胞外环(Loop C)及跨膜区边缘的热点突变c.401A>G(p.E134G)及c.413C>G(p.T138R)则会严重破坏AQP0的四级结构与通道特性,导致其正常水通透功能下降^[31-32]。此外,突变引发的多肽链错误折叠,会导致蛋白无法正确靶向定位至细胞质膜,而在内质网中异常滞留并丧失转运功能^[33]。

2.2 截短突变致细胞间物理黏附破坏机制 与错义突变相比,截短突变往往对AQP0结构和功能造成更明显影响。MIP基因无义突变c.605G>A(p.W202X)、供体剪接位点突变(如c.606+1G>A)以及近年最新报道的单碱基缺失移码突变p.Ala101Profs*16均会引起MIP转录本提前终止。上述突变可通过无义介导的mRNA降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)使转录本提前降解而不产生蛋白,或翻译出彻底丧失水分子跨膜转运与细胞间黏附功能的截短蛋白,两种情形均可造成AQP0功能明显受损甚至缺失,进而引发严重的核点状或层状混浊^[27, 34-35]。总之,MIP突变的致病机制充分印证了AQP0的双重生物学功能:无论是水通透性的物理性丧失,还是细胞间黏附力的结构性破坏,均会直接导致晶状体纤维细胞空间排列紊乱及光学透明度下降,导致晶状体混浊并损害视力。因此,MIP/AQP0相关白内障不能仅理解为水通道功能异常,其细胞黏附作用同样需要重视。

3 晶状体固有膜蛋白 2 单基因突变与发病机制

晶状体固有膜蛋白 2 (lens integral membrane protein 2, *LIM2*) 基因编码相对分子质量约为 19 kDa 的晶状体膜固有蛋白 MP20, 该蛋白是晶状体纤维细胞中仅次于 MIP 的第二丰富的膜固有蛋白。由于其氨基酸序列高度保守, *LIM2* 致病突变较为罕见, 且长期被认为仅以 AR 模式遗传, 代表性位点包括 c.462G>A (p.G154E)^[36] 和 c.233G>A (p.G78D)^[37], 通常引发严重的先天性核性白内障。2020 年, 多个国际研究团队同期独立报道了该基因的 AD 遗传模式, 改变了以往对 *LIM2* 主要呈常染色体隐性遗传的认识; Berry 等^[38] 于 7 月首先报道了由 c.388C>T (p.R130C) 突变引起的一个英国 AD 遗传家系; 随后该团队又报道了相同变异导致日本家系出现先天性层状白内障^[39]; 同年, Pei 等^[40] 报道了该突变引起的中国人群病例, 并首次将其表型定义为膜性白内障。

超微结构分析证实, 突变导致纤维细胞发育停滞于未成熟阶段, 且由于引入异常半胱氨酸诱发分子间二硫键形成, 阻滞了缝隙连接复合体在膜表面的定位, 最终导致晶状体混浊^[41]。近年来, 随着全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 的普及, *LIM2* 突变导致的晶状体病变呈现出高度的表型异质性: (1) 同一突变位点在不同人群中表现各异: 例如 c.388C>T (p.R130C) 突变在不同种族中可引发从膜性、板层到后圆锥形白内障等多种临床表型^[41]; 在 2021 年的最新研究中, 研究人员对 4 个患有先天性白内障的中国家系进行了详细的临床与遗传学评估, 发现携带该突变的患者除表现出晶状体混浊外, 还显著伴发了异常的眼轴延长与高度近视等眼底改变^[42]。这不仅拓宽了 *LIM2* 的致病突变谱, 也提示 MP20 蛋白可能与眼球轴向发育存在一定关联, 但目前相关报道尚少, 其具体机制有待进一步研究证实。(2) 不同突变位点也会导致发病特征的差异, 如最早发现的 c.313T>G (p.F105V) 位点则表现为起病较晚的早发性白内障^[43]。

随着高通量测序技术在眼科遗传病筛查中的普及, 公共临床变异数据库中已累计收录了数十个 *LIM2* 基因的意义未明突变, 这些突变位于 *LIM2* 的各个结构域, 然而由于这些散发病例缺乏足够规模的家系支撑, 增加了临床遗传咨询和致病性判断的难度。针对这一问题, 建立从细胞到动物的阶梯式功能验证策略尤为重要。在实际研究中, 考虑到动物模型构建周期长、成本高, 可优先依托体外晶状体上皮细胞系, 从细胞增殖、分化及细胞周期调控等核心信号通路入手, 快速筛查突变引发的分子表型异常。在此基础上, 针对具有高致病潜能的靶点变异, 进一步结合基因编辑斑马鱼或小鼠模型, 在活体水平确证其对晶状体三维发育及超微结构的破坏效应。这种体内外结合的机制验证, 不仅将进一步完善先天性白内障的病理发生学理论, 更将为未来探寻非手术靶向干预策略提供突破性的理论支撑。

4 晶状体膜蛋白间的协同作用与微循环网络失衡

晶状体内环境稳态并非由单一膜蛋白独立维持, 而与 Cx 家族、MIP/AQP0 及 *LIM2* 等多类膜蛋白的协同作用有关。在空间分布上, 这三类蛋白主要分布于纤维细胞膜相关区域, 并通过细胞黏附、通道复合体组装及膜骨架稳定

等方式形成协同关系。

4.1 膜蛋白间的结构耦联与功能协同 在生理状态下, AQP0 不仅作为独立的水通道发挥作用, 其还能通过细胞间黏附功能, 直接与缝隙连接蛋白 (尤其是 Cx50) 发生物理相互作用。研究表明, AQP0 介导的细胞黏附能显著增强 Cx50 缝隙连接通道的耦联效率, 提示水通道蛋白可能参与调节缝隙连接通道功能^[44-45]。此外, 在人类白内障晶状体纤维细胞中, 已有研究观察到 MP20 与 Cx46 同时在细胞质中异常积聚, 二者膜定位的协同紊乱提示 *LIM2* 可能参与 Cx46 的膜定位或稳定^[40]; *LIM2* 功能受损时, Cx46 缝隙连接斑块的有效形成亦可能随之受累, 进一步削弱纤维细胞间通讯效率。

4.2 突变导致的微环境失衡及代偿局限 基于上述协同网络, 单一膜蛋白基因突变除影响自身功能外, 还可能进一步影响其他膜蛋白的定位和功能, 例如, *LIM2* 的显性突变诱发异常二硫键交联后, 不仅破坏了自身的膜定位, 还会形成空间位阻, 直接影响正常 Cx 复合体向细胞膜的转运和组装; 而 *MIP* 突变导致细胞间黏附力下降后, 也会间接削弱 Cx50 缝隙连接通道的稳定性。在代偿机制方面, 尽管晶状体中同时表达 Cx46 和 Cx50, 但在特定条件下两者存在功能互补的局限性。体外电生理与动物模型证实, 当单一缝隙连接蛋白受损时, 虽然另一种 Cx 可能会出现代偿性上调, 但由于两者在通道选择性与调控机制上存在固有差异, 这种代偿往往不足以完全恢复细胞增殖与微循环的稳态平衡, 最终仍可能导致晶状体混浊^[46]。

深入解析这些膜蛋白间的功能交叉与联合依赖机制, 不仅解释了为何不同基因突变会产生相似的白内障表型, 这提示晶状体混浊并非单一通道异常即可完全解释, 而可能与多种膜蛋白共同失衡有关。表 1 总结了常见晶状体膜蛋白单基因突变位点、遗传模式、临床表型及主要致病机制, 可为临床分子诊断、遗传咨询及后续机制研究提供参考。

5 小结

先天性白内障是儿童首要遗传性致盲眼病, 相关遗传研究已由传统基因定位分析, 转向微观分子致病机制分析。本文通过系统梳理发现, 晶状体膜蛋白 (Cx、MIP 及 *LIM2* 等) 的致病机制具有复杂性: 其不仅涉及蛋白质折叠异常、通道通透性改变或亚细胞定位错误导致的功能丧失, 还包含半通道异常开放引发的离子稳态紊乱和细胞损伤。目前已有大量突变位点已被报道并得到一定功能研究支持, 但发病机制仍未完全阐明。相同基因突变在不同家系间展现出的表型异质性, 提示修饰基因或表观遗传因素可能在病程中发挥重要作用; *LIM2* 显性遗传模式及膜性白内障表型的发现, 也进一步深化并拓宽了对晶状体膜蛋白互作网络的认知。有别于以往聚焦单一基因或晶状体蛋白的综述 (如 *MIP* 基因功能验证^[31] 等), 本文同时纳入 GJA3/GJA8、MIP/AQP0 和 *LIM2* 等核心晶状体膜蛋白相关基因, 从细胞间通讯、水分转运、细胞黏附及蛋白复合体组装等维度进行综合梳理, 强调多类膜蛋白协同维持晶状体透明性的作用。后续结合多组学分析与疾病模型验证, 进一步揭示膜蛋白突变对晶状体微循环网络的破坏机制, 将有助于开发针对性的基因诊断模型和靶向治疗方案。

表 1 常见晶状体膜蛋白相关单基因突变及其致病特征

基因(蛋白)	突变位点	遗传模式	临床表型	致病机制
GJA8 (Cx50)	c.263C>T (p.P88S)	AD	常染色体显性先天性白内障	影响缝隙连接通道形成和功能
GJA8 (Cx50)	c.263C>A (p.P88Q)	AD	“水母样”白内障伴微角膜	改变半通道空间构象
GJA8 (Cx50)	c.64G>A (p.G22S)	AD	粉状白内障	蛋白在细胞内形成点状聚集,阻碍膜定位与缝隙连接斑块形成
GJA3 (Cx46)	c.950dup (p.H318Pfs * 8)	AR	严重表型(核性及带状粉状白内障)	移码突变致缝隙连接通道功能丧失
GJA3 (Cx46)	c.563A>G (p.A188S)	AR	双眼不对称白内障(单眼核性与对侧皮质性混浊)	错义突变致缝隙连接通道功能丧失
GJA3 (Cx46)	c.176C>T (p.P59L)	AD	粉状白内障	阻碍单体组装六聚体,靶向膜定位失败并在内质网滞留、加速降解
GJA3 (Cx46)	c.671A>G (p.H224R)	AD	先天性核周白内障	破坏半通道门控机制致其持续开放,引起离子渗漏、ATP 耗竭
MIP (AQP0)	c.85G>A (p.G29R)	AD	多形性 / 层状白内障	局部疏水性降低,严重破坏 AQP0 的 α 螺旋及三级结构稳定性
MIP (AQP0)	c.97C>T (p.R33C)	AD	严重的前极部或全白内障	引起晶状体水分平衡破坏
MIP (AQP0)	c.401A>G (p.E134G)	AD	板层状和缝合性白内障	严重破坏 AQP0 的四级结构与通道特性,水通透功能受损
MIP (AQP0)	c.413C>G (p.T138R)	AD	点状白内障	严重破坏 AQP0 的四级结构与通道特性,水通透功能受损
MIP (AQP0)	c.605G>A (p.W202X)	AD	严重的核点状或层状混浊	转录本提前终止 / 降解,致水分子跨膜转运与细胞间黏附功能完全缺失
MIP (AQP0)	c.606+1G>A	AD	严重的核点状或层状混浊	同上(供体剪接位点突变导致)
MIP (AQP0)	p.Ala101Profs * 16	AD	严重的核点状或层状混浊	同上(单碱基缺失移码突变导致)
LIM2(MP20)	c.462G>A(p.G154E)	AR	严重的先天性核性白内障	影响 MP20 结构稳定及膜定位
LIM2 (MP20)	c.233G>A (p.G78D)	AR	严重的先天性核性白内障	MP20 蛋白结构破坏,构象失稳
LIM2 (MP20)	c.388C>T (p.R130C)	AD	膜性、板层到后圆锥形白内障(部分家系伴异常眼轴延长与高度近视)	形成异常二硫键,阻滞缝隙连接复合体的靶向定位与组装

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:蒲慧珏论文选题与修改,文献检索,资料整理和分析,初稿撰写;裴瑞选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Singh R, Barker L, Chen SI, et al. Surgical interventions for bilateral congenital cataract in children aged two years and under. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022,9(9):CD003171.

[2] Yahalom C, Anteby I, Hendler K, et al. Genetics of bilateral pediatric cataract in the Israeli and Palestinian populations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(10):3385–3391.

[3] Alsolami AS, Alqarni TM. Prevalence, causes, and barriers of severe visual impairment and blindness in Arab countries: a systematic review and meta-analysis. *Res Dev Disabil*, 2025,164:105074.

[4] Sun W, Xu JW, Gu YS, et al. The relationship between major intrinsic protein genes and cataract. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(1): 375–387.

[5] Ye HF, Zhang X, Zhao ZN, et al. Characterization of N⁶ – methyladenosine long non-coding RNAs in sporadic congenital cataract and age-related cataract. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(11):1973–1986.

[6] Jagielnicki M, Kucharska I, Bennett BC, et al. Connexin gap junction channels and hemichannels: insights from high – resolution structures. *Biology*, 2024,13(5):298.

[7] Qi C, Acosta Gutierrez S, Lavriha P, et al. Structure of the connexin–43 gap junction channel in a putative closed state. *eLife*, 2023,12:RP87616.

[8] Andrade Azevedo de Vasconcelos A, Kyun Oh J, Guan B, et al.A novel frameshift variant in the GJA1 gene is associated with recessive oculodentodigital dysplasia. *Ophthalmic Genet*, 2025,46(2):202–206.

[9] Liu HL, Zhang DW, Hu FY, et al. Mutational spectrum in a Chinese cohort with congenital cataracts. *Mol Genet Genomic Med*, 2023,11(9):e2196.

[10] Tong JJ, Khan U, Haddad BG, et al. Molecular mechanisms underlying enhanced hemichannel function of a cataract-associated Cx50 mutant. *Biophys J*, 2021,120(24):5644–5656.

[11] Shiels A, MacKay D, Ionides A, et al. A missense mutation in the human connexin50 gene (GJA8) underlies autosomal dominant “zonular pulverulent” cataract, on chromosome 1q. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(3):526–532.

[12] Vanita V, Singh JR, Singh D, et al. A mutation in GJA8

(p.P88Q) is associated with “balloon-like” cataract with Y-sutural opacities in a family of Indian origin. *Mol Vis*, 2008,14:1171-1175.

[13] Li DD, Xu CJ, Huang DD, et al. Identification and functional analysis of a novel missense mutation in GJA8, p. Ala69Thr. *BMC Ophthalmol*, 2020,20(1):461.

[14] Ye Y, Wu MH, Qiao Y, et al. Identification and preliminary functional analysis of two novel congenital cataract associated mutations of Cx46 and Cx50. *Ophthalmic Genet*, 2019,40(5):428-435.

[15] Mohebi M, Chenari S, Akbari A, et al. Mutation analysis of connexin 50 gene among Iranian families with autosomal dominant cataracts. *Iran J Basic Med Sci*, 2017,20(3):288-293.

[16] Zhang HF, Chen ZJ, He KW, et al. Unique presentation of congenital cataract concurrent with microcornea, microphthalmia plus posterior capsule defect in monozygotic twins caused by a novel GJA8 mutation. *Eye*, 2019,33(4):686-689.

[17] Jin AX, Zhao QQ, Liu ST, et al. Identification of a new mutation p.P88L in connexin 50 associated with dominant congenital cataract. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:794837.

[18] Minogue PJ, Tong JJ, Arora A, et al. A mutant connexin50 with enhanced hemichannel function leads to cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(12):5837-5845.

[19] Guo RR, Huang DD, Ji J, et al. A novel mutation GJA8 NM_005267.5: c.124G>A, p.(E42K) causing congenital nuclear cataract. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):172.

[20] Dong SQ, Zou TD, Zhen FY, et al. Association of variants in GJA8 with familial acorea-microphthalmia-ataract syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2024,32(4):413-420.

[21] Ge XL, Zhang YL, Wu YM, et al. Identification of a novel GJA8 (Cx50) point mutation causes human dominant congenital cataracts. *Sci Rep*, 2014,4:4121.

[22] Micheal S, Niewold ITG, Siddiqui SN, et al. Delineation of novel autosomal recessive mutation in GJA3 and autosomal dominant mutations in GJA8 in Pakistani congenital cataract families. *Genes*, 2018,9(2):112.

[23] Hassan AY, Yousaf S, Levin MR, et al. Novel homozygous missense variant in GJA3 connexin domain causing congenital nuclear and cortical cataracts. *Int J Mol Sci*, 2021,23(1):240.

[24] Wang L, Chen YH, Chen XL, et al. Further evidence for P59L mutation in GJA3 associated with autosomal dominant congenital cataract. *Indian J Ophthalmol*, 2016,64(7):508-512.

[25] Chen LJ, Su DM, Li SJ, et al. The connexin 46 mutant (V44M) impairs gap junction function causing congenital cataract. *J Genet*, 2017,96(6):969-976.

[26] Zhu YN, Li NL, Yao K, et al. A novel GJA3 mutation causing autosomal dominant congenital perinuclear cataracts. *BMC Ophthalmol*, 2025,25(1):164.

[27] Yu YH, Qiao Y, Ye Y, et al. A novel single-base deletional mutation of MIP impairs protein distribution and cell-to-cell adhesion in autosomal dominant cataracts in a Chinese family. *Am J Med Genet Part A*, 2024,194(5):e63504.

[28] Schey KL, Gletten RB, O’Neale CVT, et al. Lens aquaporins in health and disease: location is everything!. *Front Physiol*, 2022,13:882550.

[29] Rechsteiner D, Issler L, Koller S, et al. Genetic analysis in a Swiss cohort of bilateral congenital cataract. *JAMA Ophthalmol*, 2021,139(7):691-700.

[30] Kumari SS, Gandhi J, Mustehsan MH, et al. Functional characterization of an AQP0 missense mutation, R33C, that causes dominant congenital lens cataract, reveals impaired cell-cell adhesion. *Exp Eye Res*, 2013,116:371-385.

[31] Ni JL, Wen HM, Huang XS, et al. Novel MIP gene mutation causes autosomal-dominant congenital cataract. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(3):454-465.

[32] Berry V, Francis P, Kaushal S, et al. Missense mutations in MIP underlie autosomal dominant ‘polymorphic’ and lamellar cataracts linked to 12q. *Nat Genet*, 2000,25(1):15-17.

[33] Kumari S, Okamura T, Varadaraj K. Functional characterization of Cat Tohm, a mouse AQP0 mutation that causes oxidative stress, cytotoxicity, dominant congenital lens cataract and microphthalmia. *Exp Eye Res*, 2025,257:110434.

[34] Reis LM, Tyler RC, Muheisen S, et al. Whole exome sequencing in dominant cataract identifies a new causative factor, CRYBA2 and a variety of novel alleles in known genes. *Hum Genet*, 2013,132(7):761-770.

[35] Zeng L, Liu WQ, Feng WG, et al. A novel donor splice-site mutation of major intrinsic protein gene associated with congenital cataract in a Chinese family. *Mol Vis*, 2013,19:2244-2249.

[36] Ponnamp SP, Ramesha K, Tejwani S, et al. A missense mutation in LIM2 causes autosomal recessive congenital cataract. *Mol Vis*, 2008,14:1204-1208.

[37] Irum B, Khan SY, Ali M, et al. Mutation in LIM2 is responsible for autosomal recessive congenital cataracts. *PLoS One*, 2016,11(11):e0162620.

[38] Berry V, Pontikos N, Dudakova L, et al. A novel missense mutation in LIM2 causing isolated autosomal dominant congenital cataract. *Ophthalmic Genet*, 2020,41(2):131-134.

[39] Berry V, Fujinami K, Mochizuki K, et al. A recurrent variant in LIM2 causes an isolated congenital sutural/lamellar cataract in a Japanese family. *Ophthalmic Genet*, 2022,43(5):622-626.

[40] Pei R, Liang PF, Ye W, et al. A novel mutation of LIM2 causes autosomal dominant membranous cataract in a Chinese family. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(10):1512-1520.

[41] Goyal S, Singh R, Singh JR, et al. Novel and known variants in GJA3 and LIM2 in congenital cataract families from North India. *BMC Genomics*, 2024,25(1):31.

[42] Wang X, Qin YL, Abudoukeremuhong A, et al. Elongated axial length and myopia-related fundus changes associated with the Arg130Cys mutation in the LIM2 gene in four Chinese families with congenital cataracts. *Ann Transl Med*, 2021,9(3):235.

[43] Pras E, Levy-Nissenbaum E, Bakhan T, et al. A missense mutation in the LIM2 gene is associated with autosomal recessive presenile cataract in an inbred Iraqi Jewish family. *Am J Hum Genet*, 2002,70(5):1363-1367.

[44] Gu SM, Biswas S, Rodriguez L, et al. Connexin 50 and AQP0 are essential in maintaining organization and integrity of lens fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(12):4021-4032.

[45] Liu JL, Xu J, Gu SM, et al. Aquaporin 0 enhances gap junction coupling via its cell adhesion function and interaction with connexin 50. *J Cell Sci*, 2011,124(Pt 2):198-206.

[46] Jara O, Minogue PJ, Berthoud VM, et al. Levels and modifications of both lens fiber cell connexins are affected in connexin mutant mice. *Cells*, 2022,11(18):2786.